Aus der Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
des Robert Koch-Institutes Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig

BAKTERIÄMIE NACH ENTERALER PERSORPTION VON STAPHYLOKOKKEN UND VERGLEICHENDE LOKALE IMMUNISIERUNG MIT INAKTIVIERTEM ANTIGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Elvira Schlewinski
aus Berlin

Aus der Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
des Robert Koch-Institutes Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig

BAKTERIÄMIE NACH ENTERALER PERSORPTION VON STAPHYLOKOKKEN UND VERGLEICHENDE LOKALE IMMUNISIERUNG MIT INAKTIVIERTEM ANTIGEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Elvira Schlewinski
aus Berlin

Ehemaliger Dekan: Professor Dr. med. Herbert Lax

Referent: Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig

Korreferent: Professor Dr. med. Peter Körtge

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotionsdatum: 30. Oktober 1970

Gedruckt mit Genehmigung der ehemaligen
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546516_0078

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	7
Material und Methoden	11
Ergebnisse	15
I. Bakteriämie nach enteraler Persorption von Staphylococcus aureus	15
II. Orale Immunisierung	21
III. Vergleichende lokale Immunisierung	26
Diskussion	33
Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis	43

Einleitung

In der Geschichte der Schutzimpfungen hat die Immuntherapie gegen Staphylokokkeninfektionen bisher eine untergeordnete Rolle gespielt. Jedoch fehlt es, insbesondere vor der antibiotischen Ära, nicht an Versuchen, mit Staphylokokkenvakzinen Sepsis oder Pyodermie in ihrem klinischen Verlauf zu beeinflussen. Dabei wird in der Regel nach Beginn der Ersterkrankung oder des Rezidivs immunisiert. Das Schrifttum über die Impfprophylaxe wurde kürzlich von BREUEL (4) zusammengetragen.

Nachdem die Lehre von der Polymorphie der Mikroorganismen 1869 durch HOFFMANN widerlegt worden war, wurde die morphologische Eigenständigkeit vieler Bakterienarten in schneller Folge beschrieben. 1882 erkennt der Schotte OGSTON die Staphylokokken als selbständige Spezies und benennt sie (8).

HERICOURT und RICHET (9) gelingt es 1888, eine Immunisierung bei Kaninchen zu erreichen, denen direkt intraperitoneal das Carotisblut von Hunden verabreicht wurde, die vorher mit Staphylococcus pyosepticus infiziert worden waren.

WRIGHT (49), auf der Theorie von EHRLICH (11) basierend, wendet sich 1902 gegen die ausschließlich desinfizierende und antiseptische Therapie der putriden Hautaffektionen und berichtet über erfolgreiche subkutane Immunisierungen in Intervallen mit hitzeinaktivierter, lysolversetzter Autovakzine bei Staphylodermien. In Übereinstimmung mit LEISHMAN (21) postuliert er eine bakterizide Substanz im Serum, das Opsonin, das die Phagozytosefähigkeit der Leukozyten in demselben Maße wie den Impfschutz steigert, und, meßbar im opsonischen Index,

ein Urteil über die augenblickliche Immunität des Organismus erlaubt (50, 51), wie auch WEINSTEIN behauptet (48).

STRUBELL (38) empfiehlt bei lokalen Staphylokokkenerkrankungen wie akute und chronische Furunkulose, Akne vulgaris, Sycosis coccogenes einen von ihm pharmazeutisch entwickelten Impfstoff "Opsonogen", der bei sicherer Dosierung ohne die komplizierte Bestimmung des opsonischen Index auskommt und dadurch eine Anwendung auf breiterer Basis erlaubt. Durch ein fraktioniertes Aufschließungsverfahren entwickelt er 1919 eine eiweißärmere "Maststaphylokokkeneinheitsvakzine", die vom Autor auch gegen staphylokokkenbedingte Allgemeininfektionen empfohlen wird und unter dem Namen "Staphar" noch heute im Handel ist (39).

Schon früh zweifeln einige Autoren wie SCHLIMPERT (36) an der Korrelation zwischen klinischem Impferfolg und opsonischem Index. HILGERMANN (15) fordert als wichtigste Kontrollmethode der Immuntherapie die Überwachung der Phagozytosefähigkeit der Leukozyten. Im Sinne von METSCHNIKOFF und BORDET sieht er in dem Heilungsprozeß nach Infektionen eine Folge der Phagozytose. Ziel der Immunisierung sei es, "durch spezifische Reizung die Bildung spezifischer Stoffe, welche die Bakterien für die Freßtätigkeit der Leukozyten vorbereiten, zu fördern". Er wendet sich gegen fabrikmäßig hergestellten Sammelimpfstoff (14) und fordert wie auch BUSCHKE und LANGER (5) die Autovakzine zur Induktion einer spezifischen Antikörperbildung.

BESREDKA, ein Verfechter der lokalen Immunität, berichtet 1923 (1) über subkutane Infektionsversuche an Meer-

schweinchen, die vorher kutan, intrakutan und subkutan mit inaktiviertem Staphylokokkenantigen immunisiert worden waren. Den größten Infektionsschutz beobachtet er bei den kutan vorbehandelten Tieren, und zwar schon nach 24 Stunden. In dem schnellen Auftreten der Immunität sieht er einen Beweis gegen die Beteiligung von Antikörpern und spricht den Staphylokokken antigene Eigenschaften ab (2). Er fordert zum Schutz gegen die elektiv hautaffinen Keime die Immunisierung der Eingangspforte, also des Hautapparates (3). URBAIN (40) erzielt in Kaninchenversuchen nach kutaner Immunisierung einen erhöhten Schutz gegen die nachfolgende intravenöse Infektion, nicht aber nach oraler und intraperitonealer Zufuhr des Immunogens.

COMBIESCO und CALALB (7) verfüttern 1924 Staphylokokkenantigen nach oraler Vorbehandlung mit Galle und erreichen dabei eine gleichermaßen belastbare Immunität wie nach kutaner, intra- oder subkutaner Anwendung des Impfstoffes.

Auf eine Arbeit von PRÖSCHER (27) zurückgreifend, stellt FORSSMAN (12) fest, daß die passive Übertragung von Immunseren den nicht vorbehandelten Versuchstieren einen Schutz gegen Staphylokokkeninfektion bietet und daß die experimentell belastbare Immunität in keiner sicheren Relation zu der Höhe der meßbaren Antikörper steht.

Die Wirksamkeit der lokalen Impfung, die zwar historisch bewiesen, in der Folgezeit aber vor allem von der deutschen Schule der humoralen Immunität vernachlässigt wurde, ist von RAETTIG (28, 29, 30, 31) neu überprüft worden. Durch die Standardisierung der Ver-

suchsbedingungen und die experimentelle Erfassung der Einzelfaktoren wie Impfstoffdosierung, Impfrhythmus und Überprüfung des Impferfolges an der Mortalitätsrate der Kontrolltiere gelang ein reproduzierbarer Beweis für die Wirksamkeit der lokalen Immunisierung gegen bakterielle Darminfektionen.

In Erweiterung dieses Themas habe ich die Möglichkeit einer lokalen Immunprophylaxe gegen Staphylokokkeninfektion geprüft und dabei über die folgenden Fragestellungen gearbeitet:

1. Nachweis der Bakteriämie im oralen Resorptionsversuch
2. Orale Immunisierung mit inaktiviertem Staphylokokkenantigen
3. Vergleichende lokale Immunisierung mit inaktiviertem Staphylokokkenantigen

Material und Methoden

Versuchstiere

Die Versuche wurden durchgeführt an etwa 2 050 weißen Mäusen beiderlei Geschlechts vom Stamm NMRI (Naval Medical Research Institute) aus der Zucht des Robert-Koch-Institutes. Die Tiere, deren Gewicht bei Versuchsbeginn durchschnittlich 18 g betrug, wurden in Plastikkäfigen gehalten und mit Trockenfutter "Altromin" und Leitungswasser ernährt.

Keimmaterial

Zur Anwendung gelangten die Stämme 2488 und 1909 von Staphylococcus aureus haemolyticus, die sich in Vorversuchen nach intraperitonealer Infektion als mäusepathogen herausgestellt hatten. Zur Lagerung wurden die Kulturen im Kühlschrank auf Blutagarplatten gehalten.

1. Resorptionsversuch

Infektion

Vollbouillon wurde mit je einer Öse der Stämme beimpft und anschließend fünf Stunden bei 37° C bebrütet. Die Einstellung auf die Titerhöhe von 10^8 Keimen/ml erfolgte optisch.

Zur Verfütterung der virulenten Suspension diente eine stumpfe gebogene Schlundsonde, die sich ohne Schleimhautverletzungen tief oral einführen ließ. Jedes Versuchstier erhielt einmalig 0,25 ml. Tracheale Applikation oder Aspiration wurden nicht beobachtet. Die Kontrolltiere blieben unbehandelt.

Nachweis der Bakteriämie

Entsprechend der Versuchsanordnung erfolgte die Blutentnahme zu unterschiedlichen Zeiten post infectionem. Von jedem Versuchs- und Kontrolltier wurden in Äthernarkose unter sterilen Bedingungen durch Thorakotomie und anschließende Herzpunktion 0,5 ml Blut gewonnen, mit 4,5 ml Rinderbouillon versetzt und 24 Stunden bei 37° C bebrütet. Danach wurden 0,2 ml dieser Suspension auf eine Blutagarplatte pipettiert und erneut 24 Stunden bei 37° C bebrütet.

Der orientierende Zwischenversuch an 50 Ratten stand unter den gleichen Bedingungen. Lediglich die Infektionsdosis wurde auf 1 ml der Brühekultur erhöht.

2. und 3. Lokale Immunisierung

Impfstoff

Die Bakterienkulturen wurden 24 Stunden bei 37° C auf Blutagarplatten bebrütet, mit phosphatgepufferter NaCl-Lösung (pH = 7,2) abgeschwemmt, im Thermostaten bei 100° C fünf Minuten inaktiviert, im Eiswasserbad abgekühlt und optisch auf eine Keimzahl von 10^9/ml eingestellt. Der Impfstoff wurde bei +4° C im Kühlschrank gelagert.
Für die Versuche in Teil III der Arbeit wurde der Impfstoff nur drei Minuten bei 100° C inaktiviert.

Sterilitätskontrolle

Zur Sterilitätskontrolle wurden 0,5 ml Suspension in 4,5 ml Bouillon und 0,3 ml Suspension auf Blutagarplatten pipettiert.

Orale Immunisierung

Jedes Versuchstier dieser Gruppe erhielt an 2 x 5 aufeinanderfolgenden Tagen 0,25 ml des hitzeinaktivierten Impfstoffes mit einer stumpfen Metallschlundsonde oral. Die Titerhöhe betrug 10^9 Keime/ml. Verletzungen traten nicht auf. Die Kontrolltiere blieben unbehandelt.

Kutane Immunisierung

Zur kutanen Anwendung wurde der Impfstoff ebenfalls auf die Titerhöhe von 10^9 Keimen/ml eingestellt. Während der Immunisierungsperiode von 2 x 5 Tagen wurde durch wiederholtes Rasieren der Nacken- und cranialen Rückenpartie ein ca. 2 x 2 cm großes Areal vorbereitet, auf dem pro Tag 2 x 0,15 ml des Immunogens mit einer Pipette verstrichen wurden. Bis zum Eintrocknen des Impfstoffes blieben die Tiere in Einzelkäfigen, um gegenseitiges Ablecken zu verhindern. In Einzelfällen jedoch gelang es den Tieren, sich selbst an der Immunisierungsstelle zu lecken.

Nasale Immunisierung

Über einen Zeitraum von 2 x 5 Tagen wurden pro die und pro Maus 2 - 3 Tropfen einer 10^9 titrierten Vakzine auf die Nasenlöcher gebracht. Die Versuchstiere wurden so lange in Rückenlage gehalten, bis der Impfstoff durch Aspiration aufgebraucht war. Kleinere Verluste durch Schnauben oder Lecken traten auf.

Rektale Immunisierung

Bei der rektalen Immunisierung wurde das Antigen als Gel verabreicht. Hierzu wurden 2,0 ml des 10^{11} titrierten Impfstoffes in 120 g Carbopol-Gel und 20 ml NaCl gelöst. Endzustand: 10^9 Keime/ml.

Unter Verwendung einer Analbeutelkanüle, die sich tief rektal einführen ließ, erhielt jedes Tier an 2 x 5 Tagen 0,25 ml der Zubereitung. Obwohl der Anus im Anschluß an die Applikation eine Zeitlang zugehalten wurde, ließ es sich oft nicht verhindern, daß eine Defäkation erfolgte und dabei ein großer Teil des Impfstoffes wieder ausgeschieden wurde. In seltenen Fällen wurde der Impfstoff anschließend zum Teil aufgeleckt.

Infektion

Am 10. Tage nach der letzten Immunisierung erhielten die geimpften und die unbehandelten Tiere einmalig 0,1 ml einer fünfstündigen Brühekultur intraperitoneal- Die Titerhöhe betrug etwa 10^9 Keime/ml. Die Tiere wurden so lange beobachtet, bis die Absterbekurve waagerecht verlief; meist traten nach dem fünften Tag post infectionem nur noch vereinzelt Todesfälle auf.

Ergebnisse

I. Bakteriämie nach enteraler Persorption von Staphylococcus aureus

In zwei Versuchsansätzen wird das parenterale Vorkommen von Staphylococcus aureus in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der oralen Verabreichung des lebenden Keimes nachgewiesen.

1. (Abb. 1, Tab. 1) 292 Mäuse erhielten oral 0,25 ml einer auf 10^8 Keime/ml eingestellten Brühekultur von Staph. aureus. Nach steriler Thorakotomie und Herzpunktion p.i. wurde aus dem gewonnenen Blut der qualitative kulturelle und mikroskopische Erregernachweis geführt. Bei dieser Methode, die ein steriles Vorgehen am sichersten garantiert, mußte die Maus am Ende des Versuchs getötet werden. Fortlaufende Messungen am Einzeltier waren also nicht möglich und damit auch nicht die Sicherung des negativen Nullwertes für jede Maus. Da aber bei den willkürlich aus dem unbehandelten Versuchskollektiv herausgegriffenen Kontrolltieren in keinem Fall ein Staphylokokkennachweis aus dem strömenden Blut gelang, sind die positiven Werte der behandelten Tiere als provoziertes Versuchsergebnis anzusehen.

Abb. 1 zeigt die Prozentzahlen der positiven Blutkulturen in ihrem zeitlichen Ablauf nach der Verfütterung des infektiösen Materials. Bereits nach 15 Minuten ist der Keim im Blut des zentralen Kreislaufs nachweisbar. Die Kurve erreicht nach einer Stunde ein vorläufiges Maximum bei 25 %, steigt bis zu ihrem Gipfel nach vier Stunden bei fast 50 % und fällt auf den Nullwert nach 16 Stunden. Erneut positive Blutkulturen finden sich in

Tab. 1 Positive Blutkulturen nach oraler Verfütterung von Staph. aureus (292 Mäuse)

Versuchs-gruppe	Zeitpunkt der Blutentnahme	Anzahl der Tiere	Positive Blutkulturen	
			absolut	%
1	15'	29	2	6,9
2	30'	40	2	5,0
3	45'	29	2	6,9
4	1h	40	10	25,0
5	2h	31	10	32,3
6	4h	30	14	46,7
7	12h	9	3	33,3
8	14h	11	2	18,2
9	16h	10	0	0
10	18h	10	2	20,0
11	20h	10	0	0
12	22h	13	0	0
13	24h	30	11	36,6
Summe		292	58	19,9
Kontrollen		30	0	0

Abb. 1

Persorptionsbakteriämie in zeitlicher Abhängigkeit von der oralen Infektion mit Staph. aureus.

den 18- und 24-Stundenwerten; der Vergleich zu der Phase der Infektionsvirämie, die RAETTIG (34) für das Columbia Sk-Virus beschrieben hat, wird in der Diskussion besprochen.

2. (Abb. 2, Tab. 2) Die orientierenden Experimente an 50 Ratten bestätigen qualitativ den zeitlichen Verlauf der Bakteriämie im vorangehenden Versuch. Beide Kurven zeigen charakteristische Anstiege nach 60 minuten und 4 Stunden.

Die Beobachtungsdauer beträgt hier nur vier Stunden, erfaßt aber die Frühphase der Resorption fünf und zehn Minuten nach oraler Applikation des Infektionsmaterials. Der erste Gipfel der Kurve nach zehn Minuten läßt vermuten, daß auch im vorherigen Versuch ein früher Anstieg der Bakteriämiequote vorgelegen haben könnte, den der 15-Minutenwert nur noch auf seinem abfallenden Schenkel erreicht. Diese Frage sollte durch weitere Experimente geklärt werden.

Im Vergleich zum Vorversuch liegt der prozentuale Anteil der positiven Blutkulturen für fast alle Zeitwerte doppelt so hoch. Die möglichen Faktoren, die das Ausmaß der Resorption beeinflussen, werden später diskutiert.

Tab. 2 Positive Blutkulturen nach oraler Verfütterung von Staph. aureus (40 Ratten)

Versuchs-gruppe	Zeitpunkt der Blutentnahme	Anzahl der Tiere	Positive Blutkulturen	
			absolut	%
1	5'	5	1	20
2	10'	5	3	60
3	15'	5	1	20
4	30'	5	1	20
5	45'	5	2	40
6	60'	5	2	40
7	120'	5	3	60
8	240'	5	4	80
Summe		40	17	42,5
Kontrollen		10	0	0

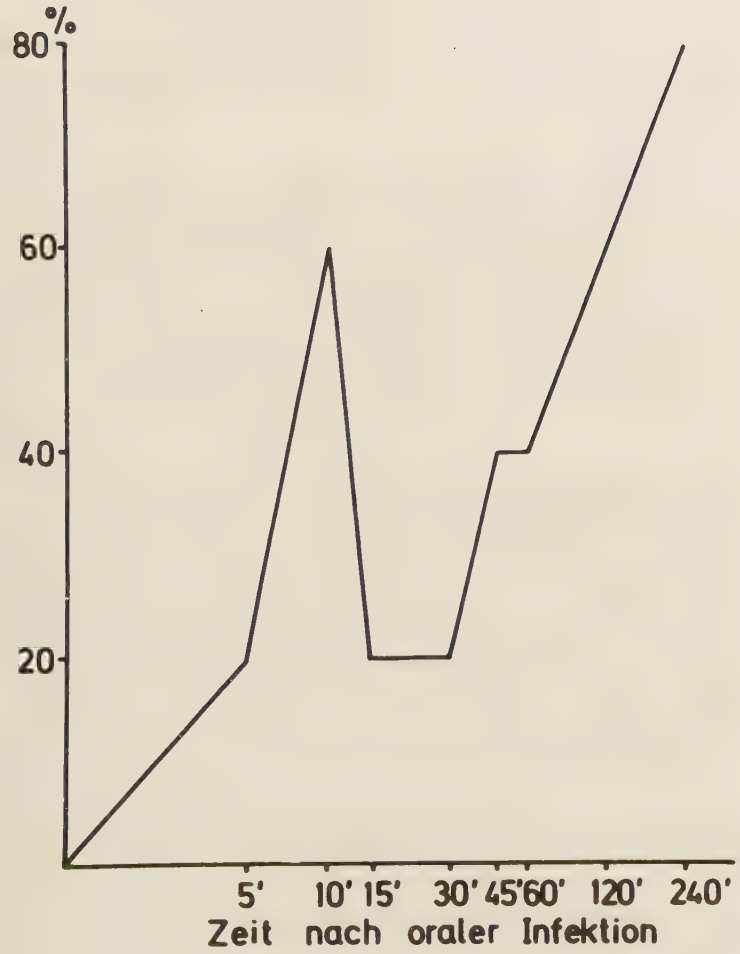

Abb. 2

Persorptionsbakteriämie in zeitlicher Abhängigkeit von der oralen Infektion mit Staph. aureus.
50 Ratten, einfach logarithmischer Maßstab

II. Orale Immunisierung

In sechs Versuchsreihen an insgesamt 586 weißen Mäusen konnte gezeigt werden, daß eine orale Immunisierung mit hitzeinaktiviertem Staphylokokkenantigen einen statistisch signifikanten Schutz gegen die nachfolgende Infektion mit dem homologen Keim zu liefern vermag.

Die Ergebnisse sind in Abb. 3 graphisch dargestellt und in Tab. 3 zahlenmäßig und statistisch aufgeführt. Der Impferfolg wird aus der Differenz der Endmortalitäten von Immun- und Kontrolltieren berechnet und als Wirkungsindex angegeben. Angestrebt war eine 50 %ige Mortalität der Kontrolltiere am Versuchsende. Wegen der hohen Virulenz des Erregers bei intraperitonealer Applikation konnte dieses Ziel jedoch nicht eingehalten werden.

Wie aus Tab. 3, Spalte 4 und 7 zu entnehmen ist, beträgt die Summenmortalität der Immuntiere 35,4 % und der Kontrolltiere 89,8 %. Daraus resultiert ein durchschnittlicher Wirkungsindex = $\frac{(b-a)\cdot 100}{b}$ = 60,6 (a = Mortalität der Immuntiere, b = Mortalität der Kontrolltiere). Die Sterblichkeit der vorbehandelten Mäuse wurde also im Vergleich zu den Kontrolltieren insgesamt um mehr als die Hälfte gesenkt, wobei die Wirkungsindices der Einzelversuche innerhalb der Extremwerte von 93,6 und 21,3 streuen (Spalte 8).

Die Sicherung der Endmortalität nach KOLLER (20) ergibt den statistischen Echtheitsgrad von 5,9.

$$\begin{matrix} Db & = & 54{,}4\ \% \\ Dz(n) & = & 9{,}2\ \% \end{matrix} \qquad \frac{Db}{Dz} = 5{,}9$$

Db = beobachtete Differenz der Endmortalität von Immun- und Kontrolltieren

Dz = größtzulässige Zufallsdifferenz

n = Anzahl der Beobachtungen in einer unter mehreren gleichgroßen Reihen, hier = 290

b liegt mit 54,4 % weit außerhalb des statistischen treubereiches von 9,2 %. Durch den hohen Echtheitsgrad on 5,9 ist das Versuchsergebnis statistisch gesichert.

n Abb. 3 sind die Prozentzahlen der Mortalität für je- en Beobachtungstag aufsummiert. Die Additionskurven der mmun- und Kontrolltiere verlaufen bis zum Versuchsende ahezu parallel - ein Anhalt dafür, daß die Immuntiere, ie der Infektion erlagen, keine verlängerte Lebensdauer m Vergleich zu den verendeten Kontrolltieren hatten. ie Summensterblichkeit der beiden Kollektive von 89,8 % nd 35,4 % ist am ersten Tag nach der Infektion nahezu rreicht (85,3 % und 30,3 %). Diese Merkmale sprechen ür den akut toxischen Verlauf der Infektion, der er- tens durch den toxinbildenden Keim und zweitens durch en Infektionsmodus erklärt werden könnte. In Vorversu- hen hatte sich eine hohe Resistenz der weißen Maus ge- en die Mehrzahl der menschenpathogenen Staphylokokken ezeigt. Die beiden hier verwendeten Stämme waren die inzigen, die bei i.p. Belastung eine Pathogenität er- ennen ließen. Auf oralem Weg war mit keinem Staphylo- okkenstamm eine Infektion zu erreichen, so daß der un- hysiologische intraperitonale Infektionsmodus in Kauf enommen werden mußte.

ie Virulenz des Erregers schwankte in den Einzelver- uchen nicht wesentlich. Sie liegt - gemessen an der ortalität der Kontrolltiere - auch in Versuch Nr. 3 it der niedrigsten Endsterblichkeit von 66 % noch sehr och. Der zugehörige Wirkungsindex beträgt 52,9 %. tellt man diesen Werten Versuch Nr. 2 mit der Morta- ität der Kontrollen von 94 % und dem Wirkungsindex von 1,3 % und andererseits Versuch Nr. 6 mit den entspre- henden Werten von 94 % und 93,6 % gegenüber, so zeigt

es sich, daß die Virulenz des Erregers in keiner sicheren Relation zum Impferfolg steht - oder umgekehrt -, daß der Immunschutz, wenn er vorhanden ist, unabhängig von dem Zustand des Erregers wirksam wird.

Tab. 3 Ergebnisse der oralen Immunisierung mit hitze-inaktiviertem Staphylokokkenantigen
Infektion: intraperitoneal

Versuch Nr.	Immunisierte Tiere			Kontrolltiere			Wirkungs-index
	Anzahl der Mäuse	Mortalität abs.	%	Anzahl der Mäuse	Mortalität abs.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
1	50	31	62,0	50	48	96	35,4
2	50	37	74,0	50	47	94	21,3
3	45	14	31,1	50	33	66	52,9
4	50	14	28,0	50	50	100	72
5	47	5	10,7	44	39	88,9	88
6	50	3	6,0	50	47	94	93,6
Summe	292	104	35,4	294	264	89,8	60,6

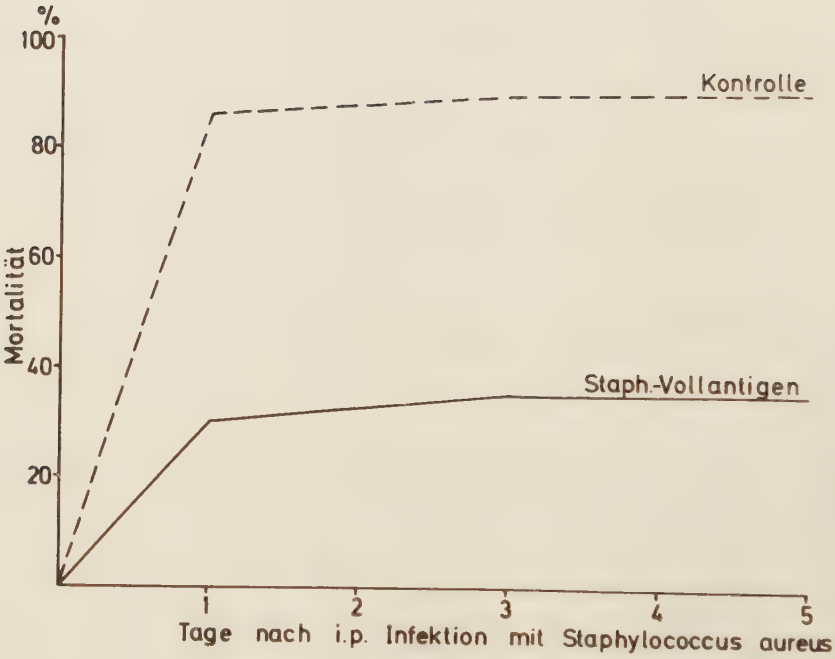

Abb. 3

Orale Immunisierung mit Staph. aureus-Antigen
6 Versuche mit 586 Mäusen

III. Vergleichende orale, nasale, rektale und kutane Immunisierung

Zusammenfassend kann zu diesem Versuch an insgesamt 1 183 Mäusen gesagt werden, daß die immunisierten Tiere bei oraler und nasaler, nicht aber bei rektaler und kutaner Anwendung des Impfstoffes gegen die nachfolgende Infektion mit Staphylococcus aureus statistisch signifikant geschützt waren.

Die Einzeldaten sind in den Tab. 4 bis 8, die statistischen Zusammenhänge in Tab. 9 und 10 angegeben. In Abb. 4 wird die Absterbeordnung der einzelnen Versuchskollektive in Summenkurven dargestellt.

Im Vergleich zum Vorversuch fällt zunächst die verminderte Virulenz der Stämme auf, eine häufige Beobachtung im bakteriologischen Experiment. Die Kontrollen erreichen hier nur eine Endmortalität von 43 %. Der zeitliche Abstand beider Versuche beträgt etwa sechs Monate, in denen der Erreger unter Zwischenschaltung von Mäusepassagen im Kühlschrank auf Blutagarplatten gehalten wurde. Auch der langsamere Anstieg der Absterbekurve läßt auf eine verminderte Virulenz im Sinne einer reduzierten Toxinbildung schließen. Während im Vorversuch die Mortalität des ersten Tages post infectionem nahezu ihren Endwert erreicht, liegt sie hier bei etwa 50 % der Gesamtmortalität jeder Einzelgruppe.

Die orale Immunisierung hat sich in dieser Versuchsreihe mit einem Wirkungsindex von 67,9 % erneut bewährt (Tab.4). Bei Dz = 13,5 % und Db = 29,2 % wird der Echtheitsgrad von 2,16 erreicht (Tab. 10). Desgleichen erfüllt die nasale Methode die Kriterien statistischer Signifikanz, wenn sie auch einen deutlich geringeren Immunschutz zeigt.

Nach vergleichbaren Untersuchungen von SCHMUDDE (37) mit S.typhi murium-Antigen überrascht der negative Erfolg der rektalen Immunisierung. Bei Dz = 14,5 % liegt Db = 12,7 % innerhalb der statistischen Streuung, und der Echtheitsgrad ist mit 0,87 kleiner als 1 (Tab. 6). Bei der Aufschlüsselung der Einzelergebnisse zeigt es sich, daß vor allem Versuch Nr. 10 (Tab. 6) zu der negativen Gesamtwertung der rektalen Immunisierung beiträgt. Ähnlich extrem liegen für die kutane Gruppe die Versuche Nr. 8 und 10 (Tab. 7) bei fehlender Signifikanz des Gesamtergebnisses.

In Abb. 4 zeigt die Kurve der rektal immunisierten Tiere zu Beginn einen flacheren Verlauf als die der nasalen Gruppe; daraus und aus dem relativ großen Abstand zu den kutanen Tieren und den Kontrollen kann auf das Bestehen einer, wenn auch nicht statistisch gesicherten Immunität geschlossen werden.

Analog dazu deutet der langsamere Anstieg der Mortalitätskurve der kutanen Gruppe auf einen erworbenen Partialschutz im Sinne einer verlängerten Überlebenszeit im Vergleich zu den Kontrollen.

Tab. 4 Ergebnisse der oralen Immunisierung mit inaktiviertem Staphylokokkenantigen

Versuch Nr.	Anzahl der Mäuse	Mortalität abs.	Mortalität %	Wirkungs-index
7	50	4	8,0	63,6
8	49	8	16,3	70,9
9	50	17	34,0	50,0
10	50	4	8,0	81,8
11	48	1	2,1	91,1
Summe	247	34	13,8	67,9

Tab. 5 Ergebnisse der nasalen Immunisierung mit inaktiviertem Staphylokokkenantigen

Versuch Nr.	Anzahl der Mäuse	Mortalität abs.	Mortalität %	Wirkungs-index
7	50	8	16	27,3
8	50	8	16	71,4
9	50	26	52	23,5
10	45	12	26,6	39,5
11	45	4	8,9	62,0
Summe	240	58	24,3	43,5

Tab. 6 Ergebnisse der rektalen Immunisierung mit inaktiviertem Staphylokokkenantigen

Versuch Nr.	Anzahl der Mäuse	Mortalität abs.	Mortalität %	Wirkungs-index
7	47	7	13,5	38,6
8	41	10	24,4	56,4
9	43	23	53,6	21,2
10	38	17	44,7	-
11	39	6	15,3	34,3
Summe	208	63	30,3	29,5

Tab. 7 Ergebnisse der kutanen Immunisierung mit inaktiviertem Staphylokokkenantigen

Versuch Nr.	Anzahl der Mäuse	Mortalität abs.	Mortalität %	Wirkungs-index
7	50	16	32,0	-
8	48	18	37,4	33,1
9	50	36	72,0	-
10	48	22	45,8	-
11	45	7	15,6	33,6
Summe	241	99	41,2	4,2

Tab. 8 Ergebnisse des Kontrollversuches nach intraperitonealer Infektion

Versuch Nr.	Anzahl der Tiere	Mortalität abs.	Mortalität %
7	50	11	22,0
8	50	28	56,0
9	50	34	68,0
10	50	22	44,0
11	47	11	23,4
Summe	247	106	43,0

Tab. 9 Zusammenfassung der Wirkungsindices

Versuch Nr.	Wirkungsindices ORAL	NASAL	REKTAL	KUTAN	Mortalität der Kontrollen %
7	63,6	27,3	38,6	-	22,0
8	76,2	71,4	56,4	32,4	56,0
9	50,0	23,5	21,2	-	68,0
10	81,8	39,5	-	-	44,0
11	91,1	62,0	34,3	33,6	23,4
Summe	67,9	43,5	29,5	4,2	43,0

Tab. 10 Signifikanzberechnung der Mortalitätsdifferenz nach vergleichender lokaler Immunisierung

Impfart	Anzahl der Mäuse	Endmortalität (%)	Db	Dz	Db:Dz = E	Wirkungsindex
ORAL	247	13,8	29,2	13,5	2,16	67,9
NASAL	240	24,3	18,7	13,5	1,38	43,5
REKTAL	208	30,3	12,7	14,5	0,87	29,5
KUTAN	241	41,2	1,8	13,5	0,13	4,2
KONTROLLEN	247	43,0	-	-	-	-

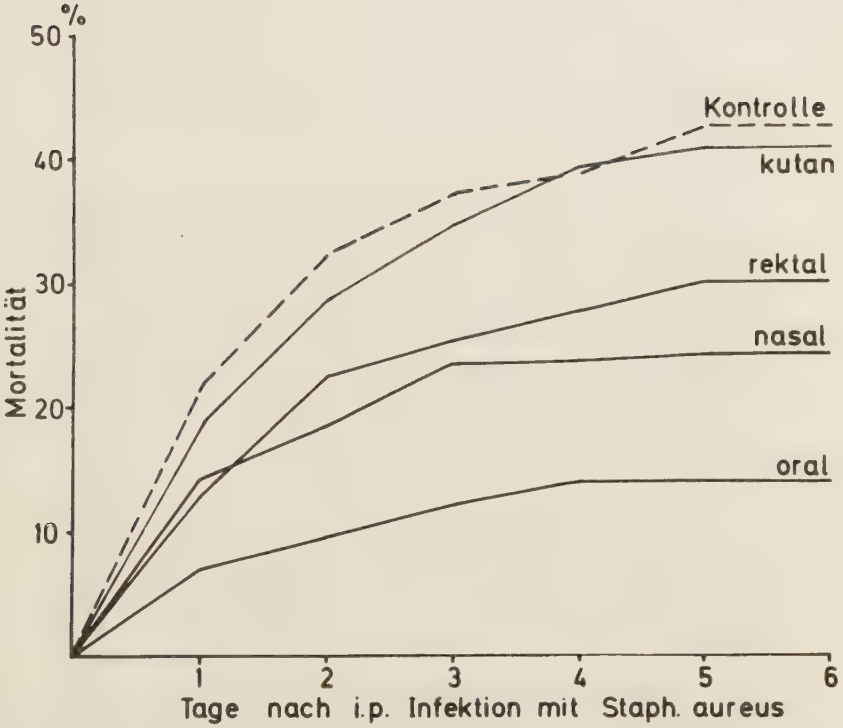

Abb. 4

Vergleichende lokale Immunisierung mit
Staph-aureus-Antigen
5 Versuche mit 1 183 Mäusen

Diskussion

Der HERBST-Effekt, 1844 vom Autor beschrieben (13) und 1964 von VOLKHEIMER benannt (42), beruht auf der Durchlässigkeit des Intestinaltraktes für korpuskuläre Elemente. Drei Stunden nach der direkt intraoesophagealen Verfütterung von Stärkemehl an eine fastende Hündin hatte HERBST im Blut des rechten Herzens und im Ductus thoracicus Stärkekörner durch die Jodreaktion nachweisen können.

OESTERLEN (26) experimentierte 1846 mit einer Suspension von Holzkohle, deren Unlöslichkeit im Darmtrakt bekannt war; nach der oralen Applikation fand er bei der mikroskopischen Untersuchung Kohlepartikel im Mesenterialvenenblut von Kaninchen, Katzen und Hähnen. 1851 weist EBERHARD (10) die Resorption für Schwefelkörner nach und betont die Bedeutung der Tatsache, daß "feste Stoffe unverändert" die Blutbahn erreichen können. Auch MARFELS und MOLESCHOTT (22) brechen mit der herrschenden Lehrmeinung von der Löslichkeit der Stoffe als Vorbedingung für ihre Resorbierbarkeit im Darmkanal. Sie beobachten noch am toten Darm einen "Übergang von Pigmentkörnchen in die Schleimhautzellen", wobei die Resorption unter Anwendung von Wärme und Druck gesteigert wurde.

Um die Jahrhundertwende bearbeitete HIRSCH (16, 17) dieses Thema erneut; nach oraler Fütterung von Kartoffel- und Weizenstärke im Menschen- und Hundeversuch gelingt der Nachweis von intakten Stärkekörnern im Urin. VERZAR bestätigt die Befunde und vermutet, daß die Partikel die Darmwand über einen Epitheldefekt oder zwischen den Epithelzellen passieren (41).

In einem Bakteriämieversuch mit Bact. prodigiosum konnten NEDZEL und ARNOLD (25) bereits vier Minuten nach der intraduodenalen Infektion positive Blutkulturen aus den Vv portae und femorales züchten.

In zahlreichen Versuchen hat VOLKHEIMER den Durchtrittsmechanismus verschiedener Partikel durch die Epitzelschicht der Darmschleimhaut untersucht. Der Durchmesser der Modellkörper lag zwischen 5 und 70 Mikron (43). Die dem Darmlumen zugewandte Oberfläche der Epithelzelle beträgt im Durchmesser 6 - 8 Mikron. Schon wegen dieser Größendifferenz läßt sich theoretisch eine aktive zelluläre Resorptionsleistung negieren (42). Bei der Passage ungelöster großkorpuskulärer Elemente handelt es sich um eine parazelluläre Immigration, von VOLKHEIMER Persorption genannt (45). Durch die Aktivität der Muscularis mucosae treten die Partikel an den Desquamationszonen des Epithels parazellulär in die subepitheliale Region der Mucosa über und werden auf chylösem oder portalem Weg abtransportiert (44, 46).

RAETTIG verfütterte 1963 den apathogenen Coli T_3-Phagen (32) und 1964 das enteropathogene Columbia SK-Virus (34); in beiden Versuchsreihen konnte er schon 15 Minuten nach oraler Gabe den hämatologischen Resorptionsnachweis führen. HOFFMANN (18) berichtet ebenfalls über eine sehr schnell einsetzende Virämiequote und beweist in mehreren Versuchsansätzen die hohe Resorptionsfähigkeit des respiratorischen Epithels für den T_3-Phagen. Untersuchungen mit radiomarkiertem S.typhi murium-Antigen zeigen parallele Beobachtungen für den bakteriellen Bereich (24).

Eine vergleichende Interpretation der zitierten Arbeiten und der eigenen Befunde führt zu der Annahme, daß

der Vorgang der Resorption unabhängig von der Art des applizierten Teilchens abläuft. Die Resorptionsrate scheint in quantitativer Relation zu stehen zu der Motorik der Muscularis mucosae (Versuche nach Atropin-, Coffein- und Prostigmingabe (47)), zu der Menge der angebotenen Partikel, zu dem Gesamtquerschnitt und wahrscheinlich auch zu der Art der tangierten Schleimhäute. Für die herkömmliche orale Methode der Schlundsondenfütterung, die den natürlichen Weg der Nahrung bis auf die allerdings nur partielle Ausschaltung des Cavum oris und des Pharynx imitiert, können folgende zeitabhängige Gipfel der Resorptionsquoten im strömenden Blut und damit folgende Resorptionsphasen angenommen werden:

1. Sekunden bis etwa 15 Minuten - oberer Verdauungstrakt (Mundhöhle mit Anhangsgebilden, Rachen, oberer Oesophagus)
2. ca. 30'bis 120' - mittlerer Verdauungstrakt (unterer Oesophagus, Magen, Duodenum)
3. ca. 3h bis 5h - unterer Verdauungstrakt (distales Intestinum)

Zu 1: Die frühesten oralen Resorptionszeiten von 1 bis 2 Minuten bestimmte HOFFMANN (18) in einem Versuch, bei dem die Mäuse auf einen phagengetränkten Wattetupfer bissen. Für Trinkversuche am Menschen ohne die sofortige Desinfektion der Mundhöhle ist ein ähnlich hoher Kontakt mit den Schleimhäuten der Eingangspforte des Verdauungstraktes anzunehmen, wie die Versuche von VOLKHEIMER mit Stärkekörnern zeigen (45). Danach liegt ein zwar individuellen Schwankungen unterworfener, aber doch deutlicher Resorptionsgipfel bei etwa 10 Minuten nach dem Trinken der Suspension. Die eigenen Ergebnisse

nach Schlundsondenfütterung in Abb. 2 bestätigen diese Beobachtung, und für Abb. 1 kann angenommen werden, daß ein früher Anstieg der Resorptionsrate zeitlich nicht erfaßt wurde.

Zu 2: Innerhalb dieser Zeitspanne erscheinen in den Arbeiten von VOLKHEIMER (45), MEVES (24) und in den eigenen Versuchen erneute Kurvenanstiege. Dieses Ergebnis scheint sich im Experiment am Phagenmaterial nicht sicher zu bestätigen. Ob dafür die viruziden Eigenschaften des Magensaftes verantwortlich gemacht werden können, müßte noch geklärt werden. RAETTIG (32) beobachtete nach Vorfütterung von Rindergalle eine verlängerte Nachweisbarkeit des T_3-Phagen nach oraler Gabe. Unter der Annahme, daß dieser Effekt auf einer Alkalisierung des Magenmilieus durch die verabreichte Gallenflüssigkeit beruht, wäre das Versuchsergebnis beweiskräftig für diese zweite, vorwiegend gastrische Phase der Resorption. In ähnlichem Sinne könnte die hohe Virämiequote nach 30 Minuten für das Columbia SK-Virus (34) dahingehend gedeutet werden, daß dieser enteropathogene Keim eine höhere Widerstandsfähigkeit im sauren Milieu besitzt.

Zu 3: Die eigenen Versuchsergebnisse gehen auch in dieser Phase mit den Beobachtungen von VOLKHEIMER konform. Die Zuordnung dieser Resorptionsmaxima zum unteren Verdauungstrakt bietet sich ebenfalls in den Phagenversuchen an (32). In der Zeitspanne von 2 - 4 Stunden nach oraler Gabe des T_3-Phagen zeigt auch die Kurve der nicht mit Galle vorbehandelten Tiere einen langsameren bzw. keinen Abstieg der Virämiequote (34). Diese Beobachtung könnte dadurch erklärt werden, daß in dem nach distal zunehmend alkalischen Darmmilieu (pH des Colonsekre-

tes = 8,0) eine Resorption der überlebenden Phagen stattfindet. HOFFMANN hat auf die hohe Resorptionsfähigkeit der Rektalschleimhaut hingewiesen (18).

Die angeführten Beispiele scheinen die Einteilung in drei Phasen zu bestätigen, obwohl einerseits in vielen Versuchen fließende Übergänge, insbesondere zwischen Stadium 2 und 3, gesehen werden und andererseits fast alle Autoren über eine große Schwankungsbreite der Einzelergebnisse berichten. Auch die eigenen Versuche müßten an einem noch größeren Tierkollektiv wiederholt werden, um eine gesicherte Aussage zu erlauben.

Das Phänomen der Sekretion über Drüsen und Schleimhäute in das Lumen des Magen-Darmtraktes wurde in der bisherigen Diskussion nicht berücksichtigt. Nach den Ergebnissen von SAHM (35) ist damit zu rechnen, daß auch in den vorliegenden Versuchen die Resorptionsquoten durch einen sekretorischen Anteil mit nachfolgender Rückresorption überlagert werden. Dabei handelt es sich vermutlich weniger um eine Nivellierung als um eine Verstärkung der Resorptionsphasen, da die Sekretion in einem ähnlichen Rhythmus abzulaufen scheint.

In Versuch Nr. 1 wurde das Schicksal der oral gegebenen Staphylokokken über 24 Stunden beobachtet. Dabei läßt sich eine späte Phase der Bakteriämie erkennen, deren Zuordnung zunächst ungeklärt bleiben muß. In Anlehnung an RAETTIG (34) könnte für diese Periode der Begriff der Infektionsbakteriämie herangezogen werden. Es wäre denkbar, daß die Staphylokokken als Merkmal ihrer Infektiosität einen Vermehrungsprozeß im Wirtsorganismus durchgemacht haben; zur Lokalisation dieses Vorgangs wäre der Gastrointestinaltrakt in Erwägung zu ziehen,

das strömende Blut und im Falle der Organmanifestation eine septische Streuung von Keimen in das Blut. Darüber hinaus kann auch für diese späte Phase der Bakteriämie eine Beteiligung des Sekretionsmechanismus im Sinne eines Kreislaufs der Antigene angenommen werden (33).

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Aufnahmefähigkeit des Magen-Darmtraktes für vermehrungsfähiges Antigen geprüft und im Bakteriämieversuch nachgewiesen. Der zweite Teil behandelt den gleichen Aufnahmemechanismus für das homologe nichtvermehrungsfähige Antigen und die Messung des Impferfolges im anschließenden Infektionsversuch, während im letzten Teil mehrere lokale Applikationsmodi vergleichend geprüft werden.

Nach den Versuchen von MEVES (24) mit hitzeinaktiviertem, radiomarkiertem S.typhi murium-Vollantigen ist auch für nichtvermehrungsfähige Keime der oben beschriebene passive Resorptionsprozeß anzunehmen. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Vermutung für die orale und nasale Immunisierung, da die vorbehandelten Tiere gegen die Infektionsbelastung statistisch signifikant geschützt waren. Ein weiteres Argument für die Annahme eines Resorptionsvorganges liefert der unterschiedliche Weg bei Immunisierung und Infektion. Da die beiden Staphylokokkenstämme nur bei intraperitonealer Verabreichung mäusepathogen waren, mußte dieser Infektionsweg stets gewählt werden. Die Beobachtung aber, daß die orale und nasale Immunisierung einen Schutz gegen die i.p.-Belastung boten, läßt auf eine Resorption des Antigens schließen. Aus dem gleichen Grund gestattet das vorliegende Versuchsmodell keine Aussage über die Frage der lokalen, zellgebundenen Gewebsimmunität. Andererseits ist die positive Schlußfolgerung erlaubt,

daß durch lokale Immunisierung humorale Abwehrmechanismen aktiviert werden, wobei das Antigen nach der Resorption auf dem Blut- und Lymphweg das antikörperbildende System, also vorwiegend die Plasmazellen, erreicht.

Bei einer vergleichenden Betrachtung der Abbildungen 3 und 4 fiel die Virulenzänderung der Staphylokokkenstämme auf. Während in Abb. 3 der typische Kurvenverlauf einer toxischen Infektion vorliegt, deutet die in Abb. 4 verlängerte Überlebenszeit der Immun- und Kontrolltiere auf eine Virulenzabschwächung im Sinne eines reduzierten Toxinbildungsvermögens. An diesem Beispiel sei auf den Unterschied zwischen antibakterieller und antitoxischer Immunität verwiesen, dem für die Infektion mit Staph. aureus eine besondere Bedeutung zukommt. Nach den vorliegenden Ergebnissen zeigt die Kurve 3 der gestorbenen Immuntiere einen ebenso foudroyanten Verlauf wie die der Kontrolltiere. Die Mortalitätsdifferenz beruht auf einem Schutz gegenüber dem bakteriellen Antigen, nicht aber gegenüber den antigenen Stoffwechselprodukten, unter denen vor allem das α-, β-, δ-Toxin, PV Leukozidin, Enterotoxin, die Koagulase, Hyaluronidase und die Staphylokinase hervorzuheben sind (19). Eine antitoxische Immunität wurde also nicht erreicht. Vermutlich wurden die Toxine bei der Impfstoffherstellung zerstört.

Die rektalen und kutanen Immunisierungsversuche zeigten zwar einen partiellen, aber keinen statistisch signifikanten Impferfolg. Allerdings erreicht die rektale Methode mit dem Echtheitsgrad von 0,87 beinahe die Grenze der Signifikanz. Nach oraler, nasaler und rektaler Verabreichung von inaktiviertem S.typhi murium-Antigen be-

obachtete SCHMUDDE (37) eine gleichermaßen belastbare Immunität. MEVES (24) dagegen findet nach rektaler Zufuhr von radiomarkiertem Antigen eine relativ geringere Aktivitätsmenge im Mageninhalt als nach subkutaner Immunisierung.

Wahrscheinlich beruht das Versagen beider Impfarten auf methodisch bedingten Schwierigkeiten. Nach rektaler Zufuhr wurde das Antigen in vielen Fällen auf natürlichem Wege wieder ausgeschieden, bevor es zur Resorption gelangen konnte. Auch für die kutane Methode ist als Fehlerquelle ein Antigenverlust anzunehmen. Offensichtlich besteht nach dem Eintrocknen der Suspension kein ausreichend enger Kontakt mehr zwischen Antigen und rasierter Haut, so daß als eigentliche Resorptionszeit nur die kurze Verdunstungsperiode in Frage kommt. Ältere Autoren arbeiteten mit Glyzerin-Antigen-Emulsionen (6) oder Antigen-Salben (23) und konnten über Immunisierungserfolge gegen Typhus und Paratyphus berichten.

Für beide Immunisierungsarten wäre eine Klärung der Methodik durch weitere Experimente angezeigt, bevor ein sicheres Urteil über die Wirksamkeit gefällt werden kann.

Zusammenfassung

Nach oraler Verfütterung von virulentem Staph. aureus kann der Keim im strömenden Blut nachgewiesen werden. Der zeitliche Verlauf der Bakteriämiequoten zeigt drei charakteristische Schwerpunkte, deren vermutliche Abhängigkeit vom Ort der Resorption im Literaturvergleich besprochen wird.

Durch orale und nasale, nicht aber durch rektale und kutane Immunisierung mit hitzeinaktiviertem Staphylokokkenantigen wird die Mortalität der weißen Maus nach intraperitonealer Infektion mit dem homologen Keim statistisch signifikant gesenkt. Die möglichen Gründe hierfür werden diskutiert.

Literaturverzeichnis

1) BESREDKA, A.: Etude sur l'immunité locale. Staphylocoque: cuti - vaccination et cuti - immunité. Compt.Rend.Soc. Biol. 88, 1273 (1923)

2) - Die lokale Immunisierung. Leipzig 1926

3) - Über lokale Immunisierung. Die Naturwissenschaften 15, 395 (1927)

4) BREUEL, H.P.: Lokale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. Literaturdokumentation. Reihe 4. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1969, S. 75, 187

5) BUSCHKE, A. und E. LANGER: Furunkulosebehandlung. Med. Klinik 21, 1675 (1925)

6) CHEVROTIER, J.: Vaccination antityphique par scarifications. Compt.Rend.Acad.Science 174, 1080 (1922)

7) COMBIESCO, D. und G. CALALB: De l'immunisation contre le Staphylocoque pyogène par voie buccale, chez le lapin. Compt.Rend. Soc.Biol. 91, 734 (1924)

8) DIEPGEN, P.: Geschichte der Medizin. Walter de Gruyter u. Co., Berlin 1955, II, 2. Hälfte, S. 127

9) - Geschichte der Medizin. Walter de Gruyter u. Co., Berlin 1955, II, 2. Hälfte, S. 132

0) EBERHARD, R.F.: Untersuchungen über den Übergang fester Moleküle in das Blut. 1. Versuche über den Übergang fester Stoffe von Darm und Haut in die Säftemasse des Körpers. Zschr.rat.Med. (neue Folge), 1, 406 (1851)

1) EHRLICH, P.: Experimentelle Untersuchungen über die Immunität. Dtsch.med. Wschr. 1891, 976 u. 1218

(12) FORSSMAN, J.: Studies in staphylococci. IV. Staphylococcus immunity. Acta path.microbiol. scand. 12, 536 (1935)

(13) HERBST, E.F.G.: Das Lymphgefäßsystem und seine Verrichtungen. Göttingen 1844, 333

(14) HILGERMANN, R.: Die Therapie und Aetiologie der chronischen Hautekzeme. Münch.med. Wschr. 68, 702 (1921)

(15) HILGERMANN, R. und W. Krantz: Vakzinetherapie. Münch. med.Wschr. 69, 194 (1922)

(16) HIRSCH, R.: Über das Vorkommen von Stärkekörnern im Blut und im Urin. Z.exp.Path. 3, 390 (1906)

(17) - Über das Uebergehen corpusculärer Elemente in den Harn. Berl.klin.Wschr. 45, 331 (1908)

(18) HOFFMANN, M.: Tierversuche zur Schleimhautpassage und Resorptionsvirämie von T_3-Phagen nach oraler, trachealer und rektaler Gabe. Zbl.f.Bakt. I. Orig. 198, 371 (1965)

(19) KIENITZ, M.: Immunbiologische Probleme der Staphylokokkeninfektion. Monatsschr.f.Kinderheilkunde 113, 162 (1965)

(20) KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Verlag Steinkopff, Dresden u. Leipzig 1940

(21) LEISHMAN: Note on a method of quantitatively estimating the phagocytic power of the leucocytes of the blood. Brit.Med. Jour. I, 73 (1902)

(22) MARFELS, F. und J. MOLESCHOTT: Der Uebergang kleiner fester Theilchen aus dem Darmkanal in den Milchsaft und in das Blut. Wien. med.Wschr. 4, 817 (1854)

(23) MATSUMOTO, S.: Investigation into the persorption of substances through a cutaneous and mucous surface. An attempt to immunize by percutaneous application of vaccines. Acta dermat. (Kyoto) 25, 91 (1935)

4) MEVES, M.: Aufnahme und Verteilung von radiomarkiertem Antigen von S. typhi murium in der Maus bei oraler, rektaler und subkutaner Anwendung. Inaug.-Diss., Berlin 1966 (FU)

5) NEDZEL, A.J. und L. ARNOLD: I. Influence of Eggwhite upon the Absorption of Bacteria from the Intestinal Tract. Proc.Soc.exp. Biol. (N.Y.) 28, 358 (1930/31)

6) OESTERLEN, F.: Ueber den Eintritt von Kohle und anderen unlöslichen Stoffen vom Darmcanal aus in die Blutmasse. Zschr.rat. Med. 5, 434 (1846)

7) PRÖSCHER: Über die künstliche Immunität gegen Staphylokokken. Centr.Bl.Bakteriol. Orig. 34, 437 (1903)

8) RAETTIG, H.: Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 1. Mitt.: Der Grundversuch zur Schutzimpfung der Maus gegen eine Enteritis-Infektion. Zbl.Bakt. I. Orig. 193, 398 (1964)

9) - 2. Mitt.: Experimente zur unspezifischen Schutzimpfung bei der Enteritis-Infektion der Maus. Zbl.Bakt. I. Orig. 197, 368 (1965)

0) - 3. Mitt.: Dosierung und Impfrhythmus bei der spezifischen Impfung der Maus gegen Salmonellen-Enteritis. Zbl.Bakt. I. Orig. 203, 478 (1967)

1) - 4. Mitt.: Serumantikörper der Maus nach spezifischer Impfung gegen Salmonellen-Enteritis. Zbl.Bakt. I. Orig. 204, 221 (1967)

2) - Tierexperimente zur Durchlässigkeit des Intestinaltraktes für Virus. Zbl.Bakt. I. Orig. 191, 97 (1963)

3) - Neues zur Wirkungsweise der oralen Immunisierung. Wien.med.Wschr. 115, 33 (1965)

4) - Tierexperimente zur Resorptionsvirämie. Zbl.Bakt. I. Orig. 192, 534 (1964)

(35) SAHM, E.: Sekretion von T_3-Phagen als Modellvirus in den Magen der Maus nach intravenöser Injektion. Inaug.-Diss., FU Berlin 1968

(36) SCHLIMPERT: Protokolle der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden. Münch.med. Wsch. 56, 1152 (1909)

(37) SCHMUDDE, R.: Vergleichende orale, nasale und rektale Impfung von Mäusen mit inaktiviertem S.typhi murium-Antigen mit und ohne Dimethylsulfoxyd-Zugabe. Inaug.-Diss., FU Berlin 1968

(38) STRUBELL, A.: Über die Wrightsche Vaccine-Therapie. Dtsch.med.Wschr. 35, 242 (1909)

(39) - Über Staphar (Mast-Staphylokokken-Einheitsvakzine). Dtsch.med.Wschr. 45, 1042 (1919)

(40) URBAIN, A.: Essais de vaccination du lapin contre le staphylocoque par la voie cutanée et la voie digestive. Compt.Rend.Soc. Biol. 91, 341 (1924)

(41) VERZAR, F.: Aufsaugung und Ausscheidung von Stärkekörnern. Biochem.Z. 34, 86 (1911)

(42) VOLKHEIMER, G.: Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für großkorpuskuläre Elemente (Herbst-Effekt). Zschr.f.Gastroenterol. 2, 57 (1964)

(43) - Über parazelluläre, chylöse Resorptionsmechanismen. Z.ges.inn.Med. 18, 949 (1963)

(44) - Das Phänomen der Resorption von Stärkekörnern. Die Stärke, 20, 117 (1968)

(45) - Zur Pathophysiologie der Dünndarmresorption. Wien.klin.Wschr. 79, 658 (1967)

(46) VOLKHEIMER u. a.: Beobachtungen zum Persorptionsmechanismus. Path.et Microbiol 31, 51 (1968)

(47) - The Effect of Drugs on the Rate of Persorption. Pharmakology, 1, 8 (1968)

'42, WEINTRAUD. Über die Grundlagen und Anwendung der Wright'schen Opsonintheorie. Berliner klin.Wschr. 43, 1007 (1906)

'43, WRIGHT, A.E.. Notes on the treatment of furunculosis sycosis and acne by the inoculation of a staphylococcus vaccine. Lancet I, 874 (1902)

'30, - Therapeutic inoculations of bacterial vaccines. Brit.med.Journ. I, 1069 (1903)

'31, - General principles of the therapeutic inoculation of bacterial vaccines as applied to the treatment of tuberculous infection. Lancet, II, 1598 (1905)

Herrn Professor Dr. Raettig danke ich für die Überlassung des Themas und die wichtigen Anregungen während der Arbeit.

Der Medizinisch-Technischen Assistentin, Frau Ganze, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche.

Lebenslauf

Am 11. Dezember 1942 wurde ich in Berlin geboren. Nach sechsjähriger Grundschulzeit besuchte ich sieben Jahre die Menzelschule in Berlin-Tiergarten, die ich im März 1961 mit dem Reifezeugnis verließ.

Im Sommersemester 1961 begann ich an der Freien Universität von Berlin mit dem Studium der Medizin, das ich später an den Universitäten von Marburg, Göttingen, Genf und Hamburg fortsetzte. Im Oktober 1967 legte ich in Hamburg das Staatsexamen ab.

Nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit in Berlin erhielt ich am 8. Januar 1970 die Approbation. Zur Zeit bin ich als Assistenzärztin an der III. Inneren Abteilung des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses tätig.